

## Durability ed effetti extraglicemici di liraglutide



A. Del Buono<sup>1</sup>, L. Di Meo<sup>2</sup>, V. Starnone<sup>3</sup>

delbuono@libero.it

<sup>1</sup> U.O.S. di Diabetologia di Cellole (CE) - D.S.14 - ASL Caserta; <sup>2</sup> U.O.S. di Diabetologia - Centro per lo studio, la diagnosi e la cura dell'ipertensione di Cellole (CE) - D.S.14 - ASL Caserta; <sup>3</sup> U.O.S. di Diabetologia di Cellole (CE) - D.S.14 - ASL Caserta

**Parole chiave:** Liraglutide, Controllo glicometabolico, Rischio cardiovascolare

**Key words:** Liraglutide, Glicometabolic parameters, Cardiovascular risk

### Riassunto

La prevenzione delle complicanze macroangiopatiche nei soggetti diabetici richiede un intervento intensivo sia sul controllo glicemico che nel tempo, a causa della progressiva riduzione della funzione e della massa beta-cellulare, inevitabilmente si deteriora e sia sui principali fattori di rischio cardiovascolare.

**Scopo.** Valutare l'efficacia glicometabolica, gli effetti extrapancreatici favorevoli sul peso e sui fattori di rischio CV di Liraglutide nella nostra coorte di pazienti dopo follow up a lungo termine.

**Metodi.** Lo studio retrospettivo ha preso in considerazione 68 pazienti, età media 62 anni, in terapia con metformina o metformina+sulfoniluree è stata aggiunta Liraglutide come previsto da scheda tecnica. Sono stati misurati i principali parametri metabolici, antropometrici e fattori di rischio cardiovascolare. Le variabili sono state descritte come media±deviazione standard o frequenza percentuale e l'andamento degli endpoints valutato mediante Wilcoxon T-test

**Risultati.** Già dopo 4 mesi si è osservata un significativo miglioramento dei parametri antropometrici e metabolici (emoglobina glicata, pressione arteriosa sistolica e circonferenza vita) confermato e ulteriormente migliorato a 12 mesi. I risultati disponibili a 30 mesi per un sottogruppo di pazienti confermano l'efficacia e la durability del trattamento. Ad 1 anno dall'inizio del trattamento con liraglutide la percentuale di pazienti che raggiungeva il target di compenso metabolico indicato negli Standard di Cura Italiani (HbA1c<7%) aumentava di sette volte con un incremento dal 10.4% al baseline al 73.3% a 12 mesi. Stratificando i pazienti per durata di malattia con cut-off a 5 e 10 anni, i risultati di efficacia ad un anno erano sovrapponibili nei tre gruppi (HbA1c -1.6, -1.7, -1.6% vs basale p<0.05).

**Conclusioni.** Il trattamento con Liraglutide si conferma efficace nel controllo dei parametri glicometabolici e sui fattori di rischio cardiovascolare già dopo quattro mesi, mantenendosi costante a 12 mesi.

Basato sul contributo presentato al XIX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Roma dal 29 maggio al 1 giugno 2013.

### Summary

Prevention of macroangiopathic complications in diabetic patients requires an intensive intervention on the main cardiovascular risk factors and on glycemic control, the latter inevitably deteriorating over time due to a progressive reduction in the number and function of beta-cells.

**Aim.** To evaluate the glyco-metabolic and extrapancreatic effectiveness of Liraglutide on body weight reduction as well as on cardiovascular risk factors in our cohort of patients after a long-term follow-up.

**Methods.** The main anthropometric and metabolic parameters as well as cardiovascular risk factors were measured in 68 patients (mean age 62 years) before and after the addition of liraglutide to their antidiabetic therapy (metformin/metformin+sulfonylureas). Variables were described as mean ± standard deviation or percentage rate and the evolution of endpoints evaluated using Wilcoxon T test.

**Results.** Four months after starting Liraglutide, a progressive improvement of anthropometric and metabolic parameters was observed, which was confirmed also after 12 months of treatment. The results available after 30 months of treatment with Liraglutide for a smaller subgroup of patients confirm the effectiveness and durability of the treatment. After 12 months from the beginning of the treatment with liraglutide, the percentage of patients who reached the metabolic target according to the "Standard of care in Italy" (HbA1c < 7%) increased seven fold, with a raise from 10.4% at baseline to 73.3% after 12 months. After stratifying patients according to the duration of diabetes with a cut-off at 5 and 10 years, the efficacy results at 12 months were similar in the groups (HbA1c -1.6, -1.7, 1.6% basal vs. p < 0.05).

**Conclusions.** In our clinical practice, Liraglutide is effective in the control of metabolic parameters and cardiovascular risk factors already after four months of treatment. This effect of Liraglutide is observed also after 12 months of therapy.

### Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è una patologia progressiva, associata a complicanze micro e macrovascolari, la cui prevalenza, secondo le stime IDF (International Diabetes Federation), passerà dai 366 milioni di individui stimati nel 2011 ai 550 milioni nel 2030 con maggiore diffusione nei Paesi a basso e medio reddito<sup>(1)</sup> e la causa è da attribuire a cambiamenti nel comportamento e nello stile di vita. I pazienti con DMT2 sono considerati ad alto rischio cardiovascolare che è la principale causa di mortalità al punto che le linee guida del National Cholesterol Education Program considerano il diabete "fattore di rischio cardiovascolare"<sup>(2)</sup>. Oggi il diabete non è solo una malattia causata dal deficit di secrezione insulinica combinata con l'insulino-resistenza periferica, ma è anche un disordine metabolico legato a difetti qualitativi e quantitativi a livello di diversi organi e tessuti e ad anomalie nella secrezione e azione di altri ormoni, tra cui il glucagone secreto dalle α-cellule

pancreatiche e gli ormoni incretinici glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) (secreti dalle cellule L e K, rispettivamente), presenti nella mucosa intestinale<sup>(3)</sup>.

Il trattamento del DMT2 ha lo scopo di migliorare la qualità di vita e ridurre la mortalità; questo è possibile soltanto se i valori di emoglobina glicata (HbA1c) si mantengono al disotto di 7%<sup>(4)</sup>. Sebbene l'importanza del buon controllo glicemico sia centrale e ribadita da tutte le linee guida<sup>(5,6)</sup>, l'HbA1c a target non è più considerata da tempo il solo obiettivo terapeutico da perseguire; oggi una terapia è considerata ideale se in grado di agire simultaneamente sulla glicemia a digiuno e su quella post-prandiale, di produrre benefici o almeno di non peggiorare il profilo di rischio cardiovascolare del paziente, minimizzare il rischio di ipoglicemie, evitare l'aumento di peso, preservare la funzionalità beta cellulare e favorire la compliance del paziente.

Il numero delle opzioni farmacologiche disponibili per la terapia del DMT2 è ormai abbastanza vasto che spesso, però, non riescono a mantenere un adeguato controllo della malattia nel tempo. Anzi, per le sostanze ad azione secretagoga (sulfaniluree e glinidi) e per l'insulina si è sottolineato il rischio di indurre ipoglicemie (anche severe); inoltre, per tali farmaci e per i glitazoni, il progressivo aumento di peso rimane una condizione problematica. Di non minor importanza sono i potenziali effetti collaterali (cardiovascolari, a livello del metabolismo osseo o di sospette correlazioni con patologie tumorali) di cui sono gravati alcuni medicinali tradizionali per il diabete.

Nel corso degli ultimi anni sono stati inseriti nell'armamentario farmacologico per il paziente diabetico due nuove classi di farmaci che agiscono sul sistema delle incretine: la prima coinvolge l'uso di peptidi sintetici con effetti glucoregolatori simili a quelli del GLP-1 endogeno (agonisti del recettore del GLP-1); la seconda utilizza gli inibitori della dipeptidil-peptidasi (DPP)-4, piccole molecole che inibiscono l'attività proteolitica dell'enzima DPP-4 e incrementano le concentrazioni endogene del GLP-1 e del GIP<sup>(7)</sup>. Gli ormoni incretinici GLP-1 e GIP sono ormoni intestinali peptidici secreti in risposta all'assunzione di un pasto<sup>(8)</sup>. Il più importante effetto del GLP-1 e del GIP è il potenziamento della secrezione insulinica indotta dal glucosio da parte del pancreas, il cosiddetto "effetto incretinico". Recettori del GLP-1 sono stati trovati in differenti aree del cervello e, quando attivati, promuovono il senso di sazietà che riduce l'introito alimentare e di conseguenza il peso corporeo. Gli effetti del GLP-1 sul peso corporeo, sulla pressione arteriosa, sui vasi arteriosi, sui lipidi, sulla steatosi epatica, sebbene non rappresentino gli obiettivi primari della terapia con incretine, rendono questi farmaci potenzialmente utili per ottenere un effetto benefico su anomalie metaboliche e cardiovascolari associate al DMT2<sup>(18)</sup>.

Exenatide e liraglutide sono i due agonisti del recettore del GLP-1 capaci di esercitare gli effetti farmacologici

di GLP-1. Exenatide è un analogo della exendina-4, proteina avente un'omologia del 53% con il GLP-1 umano, che necessita di essere somministrato due volte al giorno. Liraglutide è un analogo acilato del GLP-1 umano con un'omologia pari al 97% con l'ormone nativo e richiede una singola iniezione giornaliera<sup>(9)</sup>. L'emivita di liraglutide è di circa 13 ore e ciò consente la mono-somministrazione giornaliera. Un programma di sperimentazione clinica di fase III, noto come programma LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) ha testato l'efficacia della liraglutide sia in monoterapia che in associazione alle altre classi di farmaci ipoglicemizzanti (metformina, sulfaniluree, glitazoni, insulina), dimostrandosi efficace e sicura.

Lo scopo del lavoro è stata la verifica nella pratica clinica di quanto dimostrato nella fase di sperimentazione della Liraglutide. Utilizzando i dati presenti nella cartella clinica informatizzata (Eurotouch, Meteda), sono stati estratti i dati ematochimici e somatometrici dei pazienti trattati con liraglutide e osservato il loro andamento per 30 mesi.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti, in una analisi retrospettiva su database di reparto di tipo cumulativo, i dati di pazienti ambulatoriali affetti da Diabete Mellito tipo 2 in trattamento con metformina in monosomministrazione o metformina in associazione con sulfoniluree a cui era stata aggiunta liraglutide alla dose iniziale di 0.6 mg/die, titolata dopo 7 giorni a 1.2 mg/die, ulteriormente intensificabile a 1.8 mg/die se necessario. Sessantotto soggetti hanno completato il follow-up a 12 mesi; 21 pazienti sono stati seguiti a 30 mesi. I criteri di arruolamento dei pazienti erano: fallimento della terapia con metformina o intolleranza alla stessa, sovrappeso e/o obesità, mentre sono stati esclusi coloro che avevano una storia clinica di alterata funzione pancreatica. Sono stati raccolti ed analizzati i principali parametri metabolici, quali l'emoglobina glicosilata (HbA1c%) e la glicemia a digiuno (FPG mg/dl), ed antropometrici come il peso, l'indice di massa corporea (IMC Kg/m<sup>2</sup>) e la circonferenza vita (CV cm) secondo protocollo NHANES III. Sono stati infine valutati pressione arteriosa sistolica (PAS mmHg), colesterolo totale (mg/dl), colesterolo HDL (mg/dl), colesterolo LDL (mg/dl) e trigliceridi (mg/dl) come fattori di rischio cardiovascolare. Abbiamo infine valutato la percentuale di pazienti che raggiungevano gli obiettivi per HbA1c, PAS e LDL col indicati negli Standard di cura italiani dopo 12 mesi di terapia (HbA1c <7%, PAS <130 mmHg, LDL colesterolo <100 mg/dl).

I dati utilizzati nel presente studio sono stati raccolti e trattati nel rispetto di quanto previsto nell'Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica e con il consenso dei pazienti all'uso dei propri dati per scopi di ricerca scientifica medica, biomedica, epidemiologica e statistica.

Le variabili sono state descritte come media  $\pm$  deviazione standard o frequenza percentuale. L'andamento medio degli endpoints è stato valutato calcolando la significatività statistica a 4, 8 e 12 mesi vs il baseline mediante Wilcoxon T-test, considerando livelli di significatività per valori di  $p < 0.05$ .

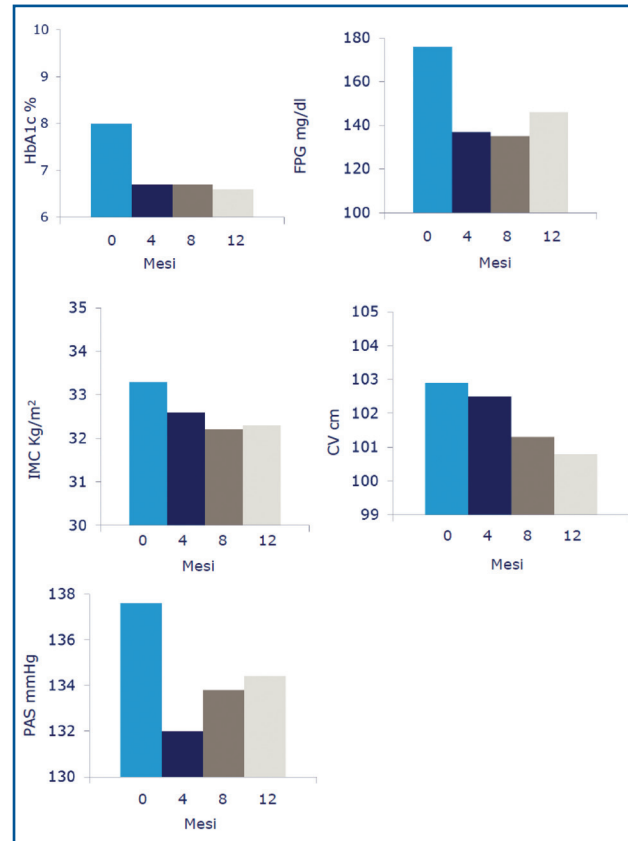
## Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riassunte in tabella 1. La popolazione era per il 70 % di sesso maschile, con un'età media di 62 anni e durata media di malattia di 7,9 anni, nel 68% e nel 46% dei casi rispettivamente ipertesa e dislipidemia in terapia farmacologica.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al baseline.

N.ro	68
Sesso (%M)	70%
Età (anni)	62.1 $\pm$ 10.3
Durata diabete (anni)	7.9 $\pm$ 4.3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33.3 $\pm$ 6.5
CV (cm)	102.9 $\pm$ 15.4
HbA1c (%)	8.0 $\pm$ 1.1
FPG (mg/dl)	176 $\pm$ 36
PAS (mmHg)	138 $\pm$ 17
Colesterolo totale	182 $\pm$ 40.9
Colesterolo LDL	104 $\pm$ 36
Colesterolo HDL	51.3 $\pm$ 12.7
Trigliceridi	129 $\pm$ 58

Si è potuta osservare una soddisfacente evoluzione dei parametri antropometrici e metabolici già a partire dal 4° mese di follow up (Figura 1) con una riduzione statisticamente significativa dei valori medi di emoglobina glicata (- 1.3%,  $p < 0.00$ ), della FPG di (- 39.3 mg/dl,  $p < 0.00$ ), dell'IMC (-0.7 Kg/m<sup>2</sup>),  $p < 0.00$ ), della CV (- 0.95 cm,  $p < 0.001$ ), della PAS di - 5.6 mmHg, ( $p < 0.001$ ), senza modifica della terapia antiipertensiva in corso. I valori di LDL colesterolo e trigliceridi si riducono rispettivamente di -4.9 mg/dl, -4.4 mg/dl. Ad 8 mesi i risultati confermano il mantenimento glicometabolico con una significativa riduzione rispetto al baseline, sovrapponibile al 1° follow up, dei parametri clinici e laboratoristici (HbA1c -1.3%,  $p < 0.001$ , FPG -41.2 mg/dl  $p < 0.001$ , IMC - 0.75 Kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ , della CV -1.6 cm,  $p < 0.001$ , PAS -5 mmHg,  $p < 0.001$ , col.LDL - 14 mg/dl,  $p = 0.06$ , trigliceridi -4 mg/dl,  $p = 0.08$ ) (Figura 1). Dopo 12 mesi di terapia con liraglutide si rilevava una progressiva riduzione di HbA1c -1.6%, dell'IMC -1 Kg/m<sup>2</sup>, della CV -2.07 ( $p < 0.001$ ) (Figura 1), con un altrettanto significativo miglioramento



**Figura 1.** Evoluzione di emoglobina glicata (HbA1c), glicemia a digiuno (FPG), indice di massa corporea (IMC), circonferenza vita (CV), pressione arteriosa sistolica (PAS) al visita basale a 4, 8, 12 mesi di terapia (N=68pz).

della FPG -30.2 mg/dl e della PAS -4.6 mmHg  $p = 0.03$ . La differenza di risposta in termini di variazione di colesterolo LDL e trigliceridi era rispettivamente di - 23.2 mg/dl e -14.4 mg/dl ( $p = 0.07$ ). I risultati disponibili a 30 mesi per un sottogruppo di pazienti confermano l'efficacia e la durability del trattamento, conservando una riduzione significativa del valore medio di HbA1c e di FPG (6.9% e 148 mg/dl,  $p < 0.01$ ). Relativamente al calo ponderale, non si sono osservate differenze in relazione ai valori basali, probabilmente da ricondurre al dosaggio di 1.2 mg/die con i 13 pazienti erano in terapia (Figura 2).

Ad 1 anno dall'inizio del trattamento con liraglutide la percentuale di pazienti che raggiungeva il target di compenso metabolico (HbA1c) indicato negli Standard di Cura Italiani aumentava di sette volte con un incremento dal 10.4% al baseline al 73.3% a 12 mesi ( $p < 0.001$ ) (Figura 3). La percentuale di pazienti a target (PAS < 130 mmHg) aumentava ai limiti della significatività (44% vs 49%,  $p < 0.06$ ). Il decremento di PAS era indipendente dall'IMC e dalla terapia antiipertensiva invariata. La percentuale di pazienti con LDL < 100 mg/dl aumentava dal 46% al 83% ( $p = 0.04$ ).

Stratificando i pazienti per durata di malattia con cut-off a 5 e 10 anni, non sono state osservate diffe-

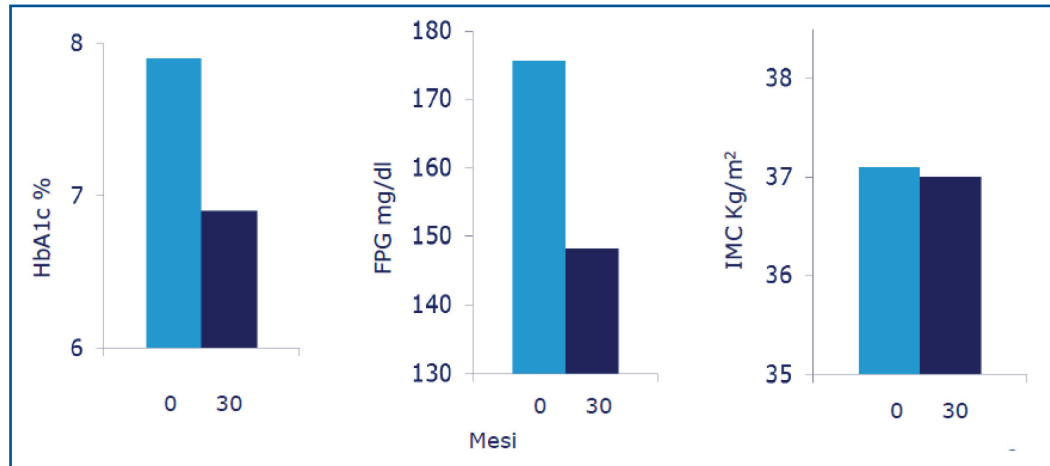


Figura 2. Dati di efficacia a 30 mesi di terapia (N=21 pz).

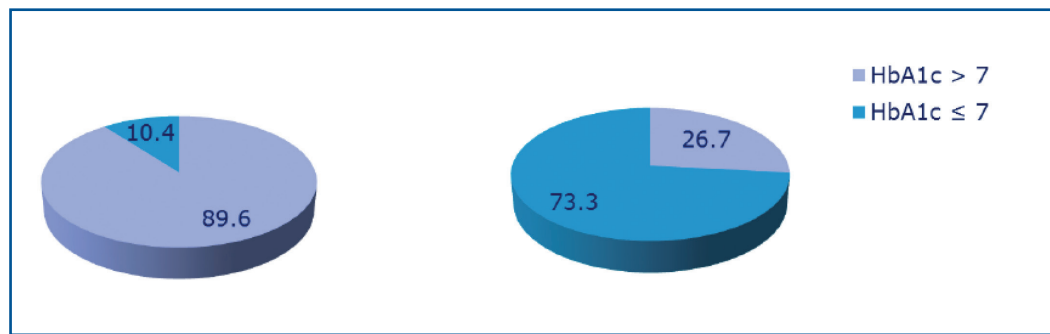


Figura 3. Percentuale di pazienti che raggiungeva il target di compenso metabolico indicato negli Standard di Cura Italiani (HbA1c<7%) al basale e dopo 12 mesi di terapia.

renze significative nella risposta terapeutica in termini di HbA1c, i cui valori medi ad un anno erano sovrapponibili nei tre gruppi (HbA1c - 1.6%, -1.7%, -1.6%, p<0.05 vs basale), mostrando un risultato ugualmente positivo nei pazienti con durata di malattia superiore ai 10 anni.

## Discussione

Il nostro studio retrospettivo si è posto come obiettivo di valutare sia l'efficacia farmacologica che la "durability" di liraglutide nel lungo periodo secondo quanto affermato dagli studi LEAD. Sono stati messi a confronto i principali parametri metabolici (HbA1c, glicemia a digiuno), antropometrici (peso, BMI, circonferenza vita) e clinici (pressione arteriosa sistolica, PAS; pressione arteriosa diastolica, PAD) rilevati all'inizio della terapia con liraglutide e dopo 4, 8, 12, 24, 30 mesi di trattamento.

Concordemente a quanto si legge in letteratura, nella nostra osservazione si dimostra che liraglutide è un farmaco che può migliorare il compenso glicometabolico nei pazienti non a target. I risultati più che soddisfacenti e la breve durata della malattia diabetica fanno ritenere che liraglutide abbia potuto agire su una riserva β-cellulare ancora funzionalmente responsiva allo stimolo dell'analogo GLP-1. A questo proposito le linee

guida nazionali ed internazionali suggeriscono che liraglutide potrebbe offrire benefici clinici maggiori se iniziata precocemente nell'ambito della storia evolutiva della malattia diabetica, non solo per i pazienti sovrappeso o obesi.

La via di somministrazione sottocutanea è stata ben tollerata ed i pazienti l'hanno accettata favorevolmente alla luce del rapido miglioramento del compenso metabolico e della riduzione del peso corporeo. Poco frequenti sono gli episodi riferiti di nausea che unitamente alle azioni gastroenteriche e centrali di liraglutide portano a un minore introito di cibo durante i pasti e a una minor richiesta di alimentarsi nei momenti interprandiali. Già nel breve tempo si può notare una significativa riduzione del peso corporeo, del BMI e della adiposità viscerale unitamente a un notevole miglioramento del profilo glicemico; interessante anche l'azione "cardiovascolare", con riduzione dei valori pressori. L'ipertensione, come è noto, è uno dei principali fattori da monitorare nei pazienti diabetici, potendo contribuire ad aumentare il rischio di malattia cardiovascolare qualora non ben controllata. L'iniziale riduzione della PAS (qualora confermata nel proseguimento del follow-up) può consentire ai soggetti portatori di diabete di ottenere riduzioni clinicamente soddisfacenti del loro rischio cardiovascolare globale.

## Conclusioni

L'esperienza con Liraglutide può quindi ritenersi molto soddisfacente e in accordo con quanto riportato in letteratura e a conferma dei trials clinici pre-registrati, anche nella pratica clinica presentano un buon profilo di efficacia e sicurezza, con miglioramento del controllo glicemico, effetti favorevoli sul peso e sul rischio cardiovascolare e basso rischio di ipoglicemia. Il raggiungimento e il mantenimento di un buon controllo glicemico rimane l'arma più efficace nella prevenzione delle complicanze croniche del DM2 e i risultati dei più recenti trials d'intervento sostengono con forza la necessità di un intervento precoce ed efficace subito dopo il fallimento della terapia con metformina o in caso di intolleranza alla stessa.

**Conflitto d'interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation. Global Diabetes Plan 2011-2021: 4. [www.idf.org](http://www.idf.org)
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of

- High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 285:2486-2497, 2001.
3. Giorgino F, Laviola L, Leonardini A. Terapie a base di incretine e rischio cardiovascolare nel diabete tipo 2. *Il Diabete* vol.23 (3): 167-177, 2011.
  4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 32: 193-203, 2009.
  5. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010:51-57, 2010.
  6. American Diabetes Association. Standard of Medical Care - 2011. *Diab Care*; 34 (Suppl 1): S11-61, 2011.
  7. Giorgino F, Laviola L, Natalicchio A, et al. GLP-1: A new approach for type 2 diabetes therapy. *Diab Res Clin Pract* 74S2: S152-155, 2006.
  8. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87: 1409-1439, 2007.
  9. Degn KB, Juhl CB, Sturis J, et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide-1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and a- and b-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 53: 1187-1194, 2004.

